

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EP04/57 56

REC'D 12 JUL 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 36 274.6

Anmeldetag: 07. August 2003

Anmelder/Inhaber: Honeywell Specialty Chemicals Seelze GmbH,
30926 Seelze/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von
geminalen Difluoralkanen

IPC: C 07 C 251/42

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 14. Juni 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

Honeywell Specialty Chemicals Seelze
GmbH

7. August 2003
H100208 G/BUW/wis

Verfahren zur Herstellung von geminalen Difluoralkanen

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von geminalen Difluoralkanen, durch dieses Verfahren hergestellte neue Verbindungen und deren Verwendung als Zwischenprodukt von Arzneimitteln.

- 10 Geminale Difluoralkane sind aufgrund ihrer vorteilhaften biochemischen Eigenschaften von besonderer Bedeutung. Das liegt unter anderem daran, dass die CF_2 -Gruppe isopolar und isometrisch zum Ethersauerstoff und einer R-CHOH -Gruppe ist. Gemäß den herkömmlichen Herstellungsverfahren wird ein entsprechendes Keton mit Fluorphosgen (J. Am. Chem. Soc. 84 (1962) 4275), Schwefeltetrafluorid (Org. Reactions 21 (1974) 1) oder DAST (Et_2NSF_3 , J. Org. Chem. 40 (1975) 574) oder Trifluoressigsäureanhydrid oder Pyridin-HF (JP-A-63-054 332) zum geminalen Difluoralkan umgesetzt. Es können auch derivatisierte Ketone wie Hydrazone (J. Am. Chem. Soc. 109 (1987) 896), Diazoverbindungen (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1978) 1224) und Thioketale (J. Org. Chem. 51 (1986) 3508) mit Fluor oder Halogenfluoriden zu den entsprechenden geminalen Difluoralkanen
20 umgesetzt werden. In den vorstehenden Verfahren werden größtenteils gasförmige und höchst aggressive Reagenzien eingesetzt, welche mit F_2 generiert wurden und eine aufwändige Durchführung der Umsetzung mit sich bringen.

- 25 Neuerdings wurde in der Literatur vorgeschlagen, ein unsubstituiertes Oxim mit einem Gemisch aus wasserfreiem Fluorwasserstoff in Ether in Gegenwart von N_2O_4 umzusetzen (J. Fluorine Chem. 70 (1995) 207). Die Ausbeute dieses Verfahrens ist jedoch gering. Zeitgleich wurde die Umsetzung eines Oxims mit Fluorwasserstoff in Pyridin und Nitrosyltetrafluoroborat (NOBF_4) veröffentlicht (Synlett (1994) 425). Das Reagens NOBF_4 ist jedoch teuer und auf Grund der zu

dessen Herstellung benötigten Gase BF_3 , NO_2 und wasserfreier HF nur schlecht im industriellen Maßstab einzusetzen. Zudem können gemäß den vorstehenden Verfahren nur unsubstituierte Oxime zu den entsprechenden Difluoralkanen umgesetzt werden.

5

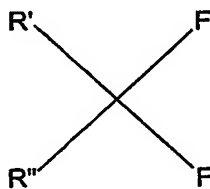
Es ist somit die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung, die vorstehenden Nachteile des Standes der Technik zu überwinden und ein Verfahren zur Herstellung von geminalen Difluoralkanen bereitzustellen, welches spezifisch ist, ausreichend hohe Ausbeuten liefert, kostengünstige Reagenzien benötigt und auch für substituierte Difluoralkane anwendbar ist.

10

Gelöst wird diese Aufgabe durch den überraschenden Befund, dass ein Oxim mit einem Nitrit und einem Komplex aus Fluorwasserstoff und einer organischen Base umgesetzt werden kann.

15

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung eines geminalen Difluoralkans der allgemeinen Formel (I),

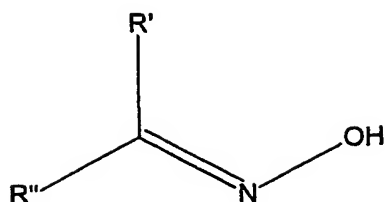


(I)

20

in der R' und R'' unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest bedeuten oder unter Ausbildung eines Ringsystems miteinander verbunden sein können, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Oxim der allgemeinen Formel (II)

25



(II)

wobei R' und R'' wie vorstehend definiert sind, mit einem Nitrit und einem Komplex aus Fluorwasserstoff mit einer organischen Base umsetzt.

5

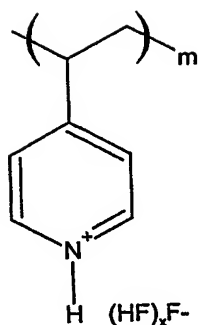
Das Oxim der Formel (II) ist nicht besonders beschränkt; es kann im Prinzip jedes Alkyl-, Aryl- oder Aralkyloxim eingesetzt werden. Falls das Oxim funktionelle Gruppen aufweist, sollten diese gegenüber Säuren und Oxidationsmitteln ausreichend stabil sein oder vor der Fluorierung entsprechend geschützt werden. Die Oxime können aus den entsprechenden Ketonen durch die üblichen Verfahren hergestellt werden. 4-Cyclohexanonoximcarbonsäure(ester) sind dabei Ausgangsverbindungen für besonders bevorzugte, erfindungsgemäße Difluoralkane und neu, weshalb sie auch als Zwischenverbindungen beansprucht werden.

10

15 Als Fluorierungsmittel kann eine Kombination aus Fluorwasserstoff und einer organischen Base eingesetzt werden. Als Basen werden Elektronenpaar-Donatoren (Lewis-Basen) verstanden, z. B. Amine oder Ether. Diese organischen Basen mit freien Elektronenpaaren bilden mit einem Überschuss an Fluorwasserstoff bemerkenswert stabile Komplexe der allgemeinen Formel $\text{BH}^+(\text{HF})_x\text{F}^-$ die im allgemeinen als Oniumpolyfluorwasserstoff bezeichnet werden. Beispiele hierfür sind:

20

$\text{R}_2\text{OH}^+(\text{HF})_x\text{F}^-$ (Oxoniumpolyfluorwasserstoff), $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+(\text{HF})_x\text{F}^-$ (Pyridiniumpolyfluorwasserstoff), $\text{R}_3\text{PH}^+(\text{HF})_x\text{F}^-$ (Phosphoniumpolyfluorwasserstoff), $\text{R}_3\text{NH}^+(\text{HF})_x\text{F}^-$ (Ammoniumpolyfluorwasserstoff) und



(Polyvinylpyridiniumpolyfluorwasserstoff)

Als Nitrit können anorganische und organische Nitrite verwendet werden. Zweckmäßigerweise wird Natriumnitrit und/oder Kaliumnitrit bevorzugt. Wenn
5 organische Nitrite eingesetzt werden, sind Butylnitrit und Pentylnitrit geeignete Kandidaten.

Die Zugabe der Ausgangsverbindungen und der Reagenzien kann in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden.

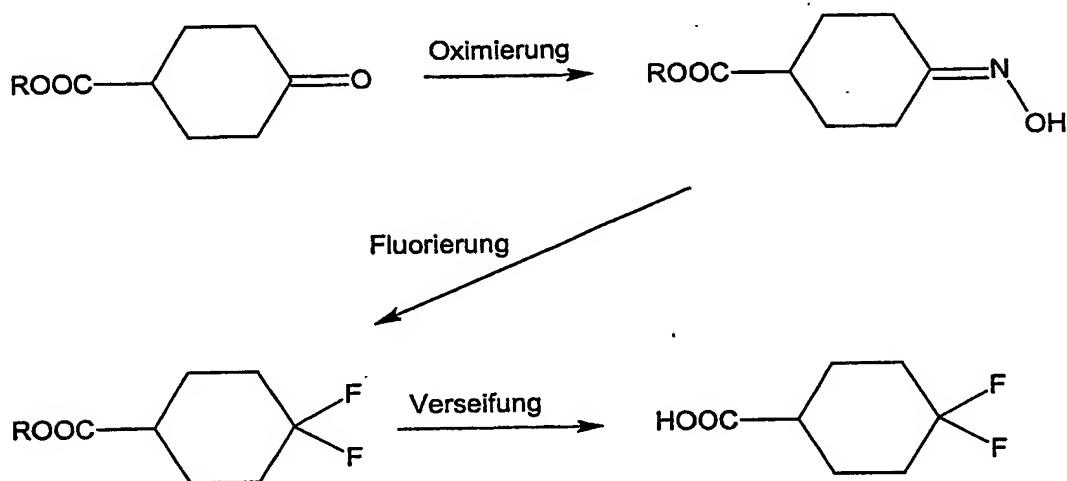
10

Das Nitrit wird vorzugsweise als Feststoff zu der Reaktionsmischung aus Oxim und Oniumpolyfluorwasserstoff gegeben. Die Reaktion ist stark exotherm und wird vorzugsweise bei einer Temperatur von etwa 0 °C durchgeführt. Nach der Umset-
zung wird das Reaktionsgemisch in üblicher Weise wässrig aufgearbeitet.

15

Die Gegenwart einer organischen Base ist bevorzugt, um dem Fluorwasserstoff die nötige Reaktivität zu verleihen. Die Umsetzung eines Oxims nur mit wasser-
freiem HF und Nitrit führt, wie in Vergleichsbeispiel 2 gezeigt, zu einer sehr ge-
ringen Ausbeute. Wird als Fluorierungsmittel Nitrosyltetrafluoroborat eingesetzt,
20 führt dies insbesondere bei substituierten Oximen zu niedrigen Ausbeuten, was in Vergleichsbeispiel 1 gezeigt ist.

Das Reaktionsschema zur Herstellung der bevorzugten Verbindung 4,4-Difluorcyclohexan-carbonsäure kann wie folgt dargestellt werden:



- 5 Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorstehenden Ausführungen.

Beispiel 1

Herstellung von 4,4-Difluorcyclohexancarbonsäureethylester (Methode 1)

10

- In einem mit Stickstoff inertisierten 250 ml-PFA-Einhalskolben mit Magnetrührer, Thermofühler, N₂-Einleitung, Dosierschlauch mit Einwegspritze, Teflonkühler, PFA-Vorlagekolben, Blasenähler und Gasableitung wurden 100 g Pyridin/HF mit 70 Gew. % HF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren wurde innerhalb eines Zeitraums von 20 Minuten in kleinen Portionen 6 g an Natriumnitrit eingetragen. Nach weiterem 10 minütigem Rühren bei 0 °C wurden 8,6 g 4-Cyclohexanonoximcarbonsäureethylester über den Dosierschlauch mit einer 10 ml-Einwegspritze innerhalb eines Zeitraums von 55 Minuten zugegeben. Die Temperatur wurde dabei zwischen -2 und 1,5 °C gehalten. Kurz vor Ende der Dosierung setzte eine Gasentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden bei 0 °C gerührt.
- 15
- 20

In einem 2l-PE-Becherglas wurden 300 g Eis vorgelegt und das Reaktionsgemisch unter Rühren eingegossen. Das Gemisch wurde mit insgesamt 350 ml Fluorbenzol extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 100 ml Wasser versetzt und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Nach der Phasentrennung wurde die organische unteren Phase mit Wasser gewaschen, filtriert und eingengt. Es wurden 5,77 g der Titelverbindung, bestimmt mittels Gaschromatographie, erhalten (Ausbeute 64,7 %).

10 Beispiel 2

Herstellung von 4,4-Difluorcyclohexancarbonsäureethylester (Methode B)

In einem inertisierten 250 ml-PFA-Einhalskolben mit Magnetrührer, Thermofühler, N₂-Einleitung, Dosierschlauch mit Einwegspritze, Teflonkühler, PFA-Vorlagekolben, Blasenähler und Gasableitung wurden 100 g Pyridin/HF mit 70 Gew. % HF vorgelegt und auf 0°C abgekühlt. Bei 0°C wurden 27,8 g 4-Cyclohexanonoximcarbonsäureethylester über den Dosierschlauch innerhalb eines Zeitraums von 20 Minuten zugegeben. Die Temperatur wurde dabei zwischen -2 und 2 °C gehalten. Nach 30 minütigem Nachrühren wurden innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden in kleinen Portionen 12,4 g Natriumnitrit eingetragen. Die Temperatur wurde dabei zwischen -2 und 2 °C gehalten. Kurz vor Ende der Dosierung setzte eine Gasentwicklung ein. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden bei 0°C gerührt.

25 In einem 2l-PE-Becherglas wurden 300 g Eis vorgelegt und das Reaktionsgemische unter Rühren eingegossen. Das Gemisch wurde mit insgesamt 350 ml Fluorbenzol extrahiert. Es wurde die organische Phase mit 100 ml Wasser versetzt und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Nach der Phasentrennung wurde die organische untere Phase mit Wasser gewaschen, filtriert und eingengt. Es wurden 18,2 g der Titelverbindung, bestimmt mittels Gaschromatographie, erhalten (Ausbeute 63,0 %).

Beispiel 3

Herstellung von 4-Cyclohexanonoximcarbonsäureethylester

- 5 In einem mit Rührer, Kühler, Thermometer und Tropftrichter ausgestatten 5 ml Dreihalskolben wurden 200 ml Wasser, 81,6 g Natriumacetat und 52,2 g Hydroxylammoniumchlorid vorgelegt und auf 60 °C erwärmt. In dieses Gemisch wurden innerhalb eines Zeitraums von 1h 85,2 g 4-Cyclohexanoncarbonsäureethylester eindosiert. Man lies die Emulsion 1,5h weiter
10 rühren und sie über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Danach wurden 50 ml tert-Butylmethylether hinzugefügt, geschüttelt und die anorganische Unterphase abgetrennt und nochmals mit 50 ml tert-Butylmethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mehrmals mit Wasser gewaschen, filtriert, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Man erhielt 86,8 g 4-
15 Cyclohexanonoximcarbonsäureethylester (Ausbeute 93,6 %).

Vergleichsbeispiel 1

Herstellung von 4,4-Difluorcyclohexancarbonsäureethylester mit NOBF₄

20

- In einem 200 ml PFA-Einhalskolben mit N₂-Einleitung, Temperaturfühler, Dosierschlauch mit Spritze, Kühler, Vorlagekolben, Blasenähler und Gasableitung wurden 100 g Pyridin/HF mit 70 Gew. % HF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 6,6 g Nitrosyltetrafluoroborat (weiße grobe Kristalle) langsam zu-
25 gegeben. In einer 10 ml-Spritze wurden 8,6 g 4-Cyclohexancarbonsäureethylesteroxim aufgezogen und bei -7 bis -2 °C innerhalb eines Zeitraums von 1 Stunde über den Schlauch zugegeben. Danach ließ man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und es wurde weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach ca. 1 Stunde stieg die Temperatur auf 27 °C an, es stiegen Gasbla-
30 sen auf und im Blasenähler war N₂O zu beobachten. Daraufhin wurde wieder mit

einem Eisbad gekühlt. Nach üblicher Aufarbeitung konnten 3,4 g der Titelverbindung (Ausbeute 38,5 %) isoliert werden.

5 Vergleichsbeispiel 2

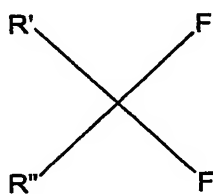
Herstellung von 4,4- Difluorcyclohexancarbonsäureethylester mit HF

70 g HF wurden in einem 250 ml PFA-Rundkolben vorgelegt, der in einer Eis/Kochsalz-Kältemischung gekühlt wurde. Man gab bei ca. -10 °C 18,5 g
10 4-Cyclohexanonoximcarbonsäureethylester zu der HF und dosierte anschließend innerhalb von 2 Stunden 7 g NaNO₂ spatelweise in die Lösung. Der Kolben wurde zwischenzeitlich mit einem Blasenähler verschlossen, der bei Zugabe des Nitrits abgenommen wurde. Es war nur eine sehr geringe Gasbildung zu beobachten. Man begrenzte die Reaktionstemperatur zwischen -5 °C und 2 °C. Nach Dosie-
15 rung des Nitrits goss man den Ansatz auf Eis und entnahm nach Phasentrennung aus der organischen Phase eine Probe.

Die GC-Analyse zeigte 84 Flächen-% Ausgangsmaterial, 7,6 Flächen-% 4,4-Difluorcyclohexancarbonsäureethylester und 5,6 Flächen-% der Monofluorver-
20 bindung an. Die Zuordnung wurde mit GC/MS vorgenommen.

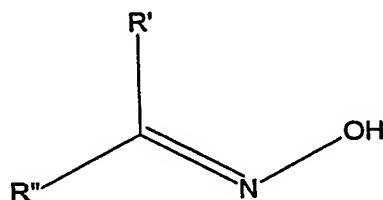
Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur Herstellung eines geminalen Difluoralkans der allgemeinen Formel (I),



(I)

- 10 in der R' und R'' unabhängig voneinander einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Aryl- oder Aralkylrest bedeuten oder unter Ausbildung eines Ringsystems miteinander verbunden sein können, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Oxim der allgemeinen Formel (II)



(II)

15

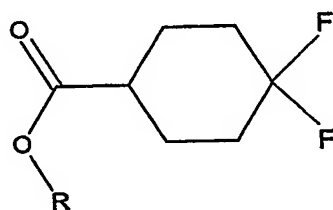
wobei R' und R'' wie vorstehend definiert sind, mit einem Nitrit und einem Komplex aus Fluorwasserstoff mit einer organischen Base umsetzt.

- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R' und R'' unabhängig voneinander einen C₁ - C₈-Alkylrest oder einen Arylrest bedeuten,

oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, zusammen einen C_3 - C_8 -Alkylrest darstellen.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R' und R'' zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Cyclohexan-Ring bilden.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Difluoralkan der allgemeinen Formel (I) ein Difluorcylohexancarbonsäure(ester) der allgemeinen Formel (I'),



(I')

wobei R ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_8 -Alkylrest darstellt.

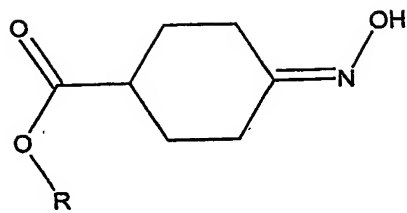
5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Difluoralkan der allgemeinen Formel (I) 4,4-Difluorcylohexancarbonsäureethylester ist.

6. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Difluoralkan 4,4-Difluorcylohexancarbonsäure ist.

7. Difluorcylohexancarbonsäure(ester) der allgemeinen Formel (I') gemäß Anspruch 4, wobei R ein Wasserstoffatom oder einen C_1 - C_8 -Alkylrest darstellt.

8. Verbindung nach Anspruch 7, nämlich 4,4-Difluorcylohexancarbonsäure.

9. Verbindung der allgemeinen Formel (II')



(II')

5 wobei R ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₈-Alkylrest darstellt.

10. Verwendung von 4,4-Difluorcyclohexancarbonsäure als Zwischenprodukt in der Herstellung von Arzneimitteln.

Honeywell Specialty Chemicals Seelze
GmbH

7. August 2003
H100208 G/BUW/wis

Zusammenfassung

- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines geminalen Difluoralkans, wobei ein entsprechendes Oxim mit einem Komplex aus HF und einer organischen Base in Gegenwart eines Nitrits umgesetzt wird, die mit diesem Verfahren hergestellte 4,4-Difluorcyclohexancarbonsäure und deren Verwendung als Zwischenprodukt für Arzneimittel.